Santé Canada Health Canada

Canada

Bulletin canadien des effets indésirables

Volume 16 • numéro 1 • Janvier 2006

www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/index_f.html

Dans ce numéro

Oseltamivir et warfarine : élévation du RIN 1
Dispositif intra-utérin libérant du lévonorgestrel et perforation de l'utérus 2
Document d'orientation pour l'industrie 3
Boissons énergisantes 3
Présentation de cas :
Rosiglitazone : hypertrophie de la parotide 3
Sommaire des avis 4

Portée

Ce bulletin trimestriel prévient les professionnels de la santé des signaux potentiels qu'a pu révéler l'étude des notifications présentées à Santé Canada. Il s'agit d'un moyen utile pour diffuser de l'information sur les effets indésirables soupçonnés chez l'humain de certains produits de santé, avant d'entreprendre des évaluations intégrées des risques et des avantages et de prendre des décisions réglementaires. L'évaluation continue des profils d'innocuité des produits de santé dépend de la qualité de vos déclarations.

Pour signaler des effets indésirables

Communiquer sans frais avec Santé Canada ou avec un Centre régional des EI

Téléphone : 866 234-2345
Télécopieur : 866 678-6789

Le formulaire de notification est à l'adresse :

www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/form/index_f.html

Oseltamivir (Tamiflu) et warfarine : élévation soupçonnée du RIN

L'oseltamivir (Tamiflu), antiviral commercialisé au Canada depuis 1999, est indiqué dans le traitement de la maladie aiguë attribuable à une infection causée par le virus de la grippe chez les patients âgés d'un an ou plus qui présentent des symptômes depuis 2 jours au maximum[1]. Le médicament est aussi indiqué dans la prévention de la grippe chez les personnes de plus de 13 ans à la suite d'un contact rapproché avec un sujet infecté.

Du 1er janvier 1999 au 31 octobre 2005, Santé Canada a reçu 19 déclarations d'élévation du ratio international normalisé (RIN) soupçonnée d'être associée à l'utilisation de l'oseltamivir. Ces 19 déclarations concernaient des patients âgés de 46 à 92 ans (âge médian de 84 ans), pour lesquels l'oseltamivir était indiqué comme traitement ou prophylaxie de la grippe. Tous les patients prenaient de la warfarine. Le délai d'apparition de l'effet indésirable a varié du premier jour de traitement à 11 jours après le début du traitement à l'oseltamivir. Le RIN élevé variait de 3,2 à 10,9. Onze des déclarations ont été signalées par la même source et décrivaient une interaction soupçonnée entre l'oseltamivir et la warfarine. Dans ces cas, les taux de clairance de la créatinine ont été fournis. Il a fallu ajuster la dose de l'oseltamivir dans 3 cas, tel que recommandé chez les patients dont la clairance de la créatinine se situe entre 10 et 30 mL/min[1]. Six patients ont nécessité un traitement à la vitamine K. Au moment des déclarations, 12 patients s'étaient rétablis, 2 ne l'étaient pas encore et l'issue des 5 cas restants était inconnue.

Le lien de cause à effet dans ces cas est difficile à établir parce que certaines déclarations présentaient des renseignements cliniques contradictoires ou insuffisants. De plus, de nombreux facteurs (p. ex., alimentation, condition médicale, fièvre) peuvent influencer la réponse d'un patient aux anticoagulants[2]. Dans 3 cas, on a augmenté la dose de warfarine après avoir introduit l'oseltamivir. Les élévations du RIN se sont produites après ces changements de dose. Dans 3 autres cas, le RIN a diminué pendant le traitement à l'oseltamivir sans modification signalée de la dose de warfarine. Dans 2 cas, la clarithromycine et la lévofloxacine étaient également soupçonnées. Ces médicaments sont connus pour causer une interaction avec la warfarine et peuvent produire une élévation du RIN[3,4].

Les données disponibles indiquent que le risque d'interactions médicamenteuses avec l'oseltamivir est minime[1]. L'oseltamivir doit être transformé en son métabolite actif par les estérases qui se trouvent principalement dans le foie[1]. Les interactions médicamenteuses mettant en cause cette voie n'ont pas été

Bulletin et Avis par courriel

Pour recevoir gratuitement par courriel le Bulletin et les Avis sur les produits de santé, inscrivez-vous à la liste ***MedEffet***
Rendez-vous à l'adresse
www.santecanada.gc.ca/medeffet

couramment documentées[5]. Le médicament n'interagit pas avec les substrats de divers isoenzymes du cytochrome P450[5]. L'oseltamivir ne se lie pas de façon considérable aux protéines et ne devrait donc pas entrer en interaction par déplacement de son site de fixation aux protéines. De plus, des interactions médicamenteuses importantes sur le plan clinique qui mettent en cause une compétition au niveau de la sécrétion tubulaire rénale sont peu probables[5].

Comme dans le cas de tout médicament prescrit à des patients qui prennent de la warfarine, il peut être prudent de vérifier plus souvent les RIN lorsque l'on prescrit de l'oseltamivir simultanément avec la warfarine. Santé Canada continue de faire le suivi des effets indésirables soupçonnés d'être associés à l'utilisation de l'oseltamivir. Les professionnels de la santé sont encouragés à signaler tout cas de fluctuation des RIN chez les patients qui prennent de la warfarine et de l'oseltamivir de façon concomitante.

Sally Pepper, BScPhm; Hima Murty, MDCM, CCFP, Santé Canada

Références

1. *Tamiflu (oseltamivir)* [monographie du produit]. Mississauga (Ontario) : Hoffmann-La Roche Limitée; 2004.
2. *Coumadin (warfarin)* [monographie du produit]. Montréal : Bristol-Myers Squibb Canada Inc.; 2002.
3. *Levaquin (levofloxacin)* [monographie du produit]. Toronto : Janssen-Ortho Inc.; 2005.
4. *Biaxin (clarithromycin)* [monographie du produit]. Saint-Laurent (Québec) : Laboratoires Abbott Limitée; 2003.
5. Dutkowski R, Thakrar B, Froshlich E, et al. Safety and pharmacology of oseltamivir in clinical use. *Drug Safety* 2003;26(11):787-801.

Dispositif intra-utérin libérant du lévonorgestrel (Mirena) et perforation de l'utérus

Le dispositif de libération du lévonorgestrel Mirena, un dispositif intra-utérin (DIU), est constitué d'une armature en polyéthylène en forme de T et d'un réservoir contenant le lévonorgestrel[1]. Mirena est indiqué comme contraceptif et, une fois inséré dans l'utérus, libère de façon continue du lévonorgestrel à une faible dose quotidienne pendant une période maximale de 5 ans. L'action contraceptive de Mirena tient principalement à l'action progestative locale sur la cavité utérine, y compris un effet antiprolifératif marqué sur l'endomètre ce qui entraîne un épaississement de la glaire cervicale qui empêche le passage des spermatozoïdes. L'ovulation est inhibée chez certaines femmes. Au 28 novembre 2005, la monographie du produit (MP) indique que la perforation ou pénétration de l'utérus ou du col peuvent survenir pendant l'insertion, mais sont très rares (moins d'un cas sur 10 000). On y indique aussi qu'il faut attendre 6 semaines post-partum avant d'insérer le dispositif.

Du 22 février 2001 (date de commercialisation au Canada) jusqu'au 26 septembre 2005, Santé Canada a reçu 26 déclarations de perforation de l'utérus soupçonnée d'être associée à l'utilisation de Mirena. Dans 8 des cas, on a inséré le dispositif Mirena entre 6 semaines et 6 mois post-partum. Une étude prospective à long terme sur Mirena a révélé un taux plus élevé de perforations de l'utérus (0,9 pour 1000 insertions) que celui indiqué dans la MP[2]. Avec les DIU en cuivre, le taux de perforation de l'utérus s'établissait à 0,6–1,6 pour 1000 insertions[3,4]. De plus, les données indiquent que les femmes chez qui un DIU est inséré au cours des premiers 6 mois post-partum s'exposent à un risque accru de perforation de l'utérus[5]. Ce risque élevé peut être attribuable à la consistence ramollie de l'utérus et à la variabilité sous-estimée de la taille de l'utérus pendant les 6 premiers mois post-partum.

La perforation de l'utérus est une complication rare mais sérieuse de l'insertion d'un DIU qui se produit ou est déclenchée au moment de la mise en place[1]. Les données indiquent que le taux de perforation utérine est moins élevé lorsque le professionnel de la santé qui insère le DIU a déjà pratiqué l'intervention au moins 10 fois[4]. Il y a actuellement pénurie de prestateurs de soins de santé formés à la mise en place des DIU. L'accès à de bonnes connaissances, au matériel approprié et à un mentor pour démontrer et superviser plusieurs insertions sont des conditions préalables à la prestation du service[3,6].

Les professionnels de la santé qui mettent en place le dispositif intra-utérin libérant du lévonorgestrel sont encouragés à tenir compte de ces renseignements. Il faut être particulièrement prudent lors de l'insertion post-partum, puisque des cas de perforation de l'utérus ont été signalés[7].

Andrew Gaffen, BSc, DDS; Gina Coleman, MD, Santé Canada

Références

1. *Mirena (dispositif intra-utérin libérant du lévonorgestrel)* [monographie du produit]. Lachine (Québec) : Berlex Canada Inc.; 2000.
2. Zhou L, Harrison-Woolrych M, Coulter DM. Use of the New Zealand Intensive Medicines Monitoring Programme to study the levonorgestrel-releasing intrauterine device (Mirena). *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2003;12:371-7.
3. Société des obstétriciens et gynécologues du Canada. Directives cliniques de la SOGC : Consensus canadien sur la contraception. *J obstét gynécol Can* 2004;26(3):255-96.
4. Harrison-Woolrych M, Ashton J, Coulter D. Uterine perforation on intrauterine device insertion: Is the incidence higher than previously reported? *Contraception* 2003;67(1):53-6.
5. Caliskan E, Ozturk N, Dilbaz BO, et al. Analysis of risk factors associated with uterine perforation by intrauterine devices. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2003;8(3):150-5.
6. Weir E. Preventing pregnancy: a fresh look at the IUD. *JAMC* 2003;169(6):585.
7. Backman T. Benefit–risk assessment of the levonorgestrel intrauterine system in contraception. *Drug Safety* 2004;27(15):1185-204.

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet. Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.

Document d'orientation pour l'industrie : diffusion de communications sur l'innocuité des produits de santé

Santé Canada a le plaisir d'annoncer la publication de la version finale du *Document d'orientation à l'intention de l'industrie — Diffusion par les détenteurs d'une autorisation de mise sur le marché (DAMM) de communications aux professionnels de la santé et de communications au public*. Les communications aux professionnels de la santé (CPS) et les communications au public (CP) sont les principaux moyens grâce auxquels l'industrie transmet en temps opportun, aux professionnels de la santé et au public, de nouveaux renseignements sur l'innocuité et l'efficacité thérapeutique des produits de santé commercialisés. Ce document d'orientation précise les rôles et les responsabilités, le processus de diffusion, le contenu et les calendriers afin d'aider les DAMM à élaborer et à diffuser les CPS et les CP qui les accompagnent.

En août 2004, une ébauche du document a été publiée pour consulter les intervenants. Le ministère a reçu au total 183 commentaires d'intervenants, y compris des sociétés pharmaceutiques, des associations de pharmaciens et des centres universitaires. Les commentaires concernaient des questions techniques, des clarifications et d'autres enjeux. La version finale du document d'orientation tient compte de ces commentaires. La Direction des produits de santé commercialisés remercie tous les intervenants qui ont participé à la consultation.

La version finale du document d'orientation est disponible sur le nouveau site web de Santé Canada, MedEffet (www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/index_f.html).

Consommation sans risque de boissons énergisantes

De nombreuses « boissons énergisantes » sont offertes sur le marché canadien. Ces produits côtoient habituellement les boissons gazeuses, les jus et les boissons pour sportifs dans les dépanneurs, les stations-service et les bars. La consommation excessive de « boissons énergisantes » ou le mélange de ces boissons et d'alcool peut avoir de graves conséquences pour la santé. Santé Canada a reçu 4 déclarations d'effets indésirables concernant des « boissons énergisantes ». Les symptômes déclarés comprenaient : déséquilibre électrolytique, irrégularité du rythme cardiaque, nausée et vomissements. Des renseignements supplémentaires sur le sujet se retrouvent dans un article de *Votre santé et vous* à **www.hc-sc.gc.ca/iyh-vsv/prod/energy-energie_f.html**

Présentation de cas

Les cas canadiens récents sont choisis en fonction de leur gravité, de leur fréquence ou du caractère inattendu des effets. Les présentations de cas sont considérées comme des effets soupçonnés et visent à stimuler la notification d'effets indésirables semblables.

Rosiglitazone (Avandia) : lien soupçonné avec l'hypertrophie de la parotide

Santé Canada a reçu 5 déclarations d'hypertrophie de la parotide soupçonnée d'être associée à la rosiglitazone (Avandia), chez un homme et 4 femmes (intervalle d'âge de 53 à 72 ans, âge non indiqué dans un cas). Certaines déclarations ont indiqué de multiples médications concomitantes et des antécédents médicaux complexes. Quatre des cas impliquaient une hypertrophie bilatérale de la parotide et dans un autre cas, la parotide atteignait 5 fois sa taille normale. Dans un des cas, il y a aussi eu enflure des glandes sous-maxillaires et dans un autre, on a envisagé la parotidite comme diagnostic différentiel. Dans 4 cas, le delai d'apparition de l'effet indésirable (EI) a été signalé et variait de 6 à 11 mois après le début du traitement à la rosiglitazone. L'EI décrit était indolore dans 3 cas. Après l'interruption de la thérapie à la rosiglitazone, il y a eu amélioration en une semaine dans un cas et dans un autre, l'EI s'est graduellement résolu en 4 mois. L'issue n'a pas été précisée dans 2 déclarations et dans le dernier cas, le patient ne s'était pas encore rétabli au moment de la déclaration.

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet. Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.

Sommaire des avis à l'intention des professionnels de la santé et des consommateurs affichés du 24 août jusqu'au 15 novembre 2005
(Les avis sont disponibles à l'adresse www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/index_f.html)

Date	Produit	Sujet et type
10 nov	Thermomètres instantanés	Risque potentiel pour la sécurité — Information aux consommateurs
9 nov	Produits d'amaigrissement	Avis de ne pas utiliser certains produits d'amaigrissement provenant de la Chine — Information aux consommateurs
5 nov	Larmes artificielles GenTeal	Avis de ne pas utiliser le lot 51436 des larmes artificielles GenTeal — Information aux consommateurs
31 oct et 5 oct	Systèmes médicaux implantables	Interactions des instruments et systèmes médicaux implantables actifs et d'autres instruments médicaux — Avis aux hôpitaux et avis aux hôpitaux (revision)
25 oct	Liqiang 4	Avis de ne pas prendre de Liqiang 4 — Information aux consommateurs
25 oct	Pompes à perfusion Baxter	Renseignements importants d'innocuité — Avis aux hôpitaux
19 oct	Gamunex	Réactions hémolytiques — Talecris Biotherapeutics Inc. (Bayer Inc., distributeur et importateur canadien) — Avis aux hôpitaux et information aux consommateurs
14 oct	Flomax	Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire — Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée — Avis destiné aux professionnels de la santé
6 oct	Défibrillateurs cardiaques	Renseignements d'innocuité défibrillateurs cardiaques implantables — St. Jude Medical Canada, Inc. — Avis destiné aux professionnels de la santé
6 oct et 29 sept	Paxil	Possibilité d'un risque accru de malformations congénitales — GlaxoSmithKline Inc. — Information aux consommateurs et avis destiné aux professionnels de la santé
4 oct	β$_2$ agonistes à longue durée d'action	Renseignements d'innocuité concernant une classe de médicaments contre l'asthme — Information aux consommateurs
29 et 28 sept	Strattera	Possibilité d'effets sur le comportement et les émotions pouvant représenter un risque d'automutilation — Eli Lilly Canada Inc. — Information aux consommateurs et avis destiné aux professionnels de la santé
28 sept	Khôl	Présence de plomb dans le khôl traditionnel — Information aux consommateurs
22 sept	Stimulateurs cardiaques Insignia et Nexus	Renseignements d'innocuité stimulateurs cardiaques implantables — Guidant Canada Corporation — Avis destiné aux professionnels de la santé
21 sept	Nimotop	Administration inappropriée des capsules Nimotop — Bayer Inc. — Avis aux hôpitaux
21 sept	Celebrex	Renseignements importants d'innocuité — Pfizer Canada Inc. — Information aux consommateurs et avis destiné aux professionnels de la santé
19 sept	Pièces à main chirurgicales Linvatec	Renseignements importants d'innocuité — Avis aux hôpitaux
16 sept	Lecteurs de glycémie	Renseignements importants d'innocuité — Abbott Soins du Diabète — Information aux consommateurs
16 et 13 sept	Duragesic	Renseignements importants d'innocuité — Information aux consommateurs et avis destiné aux professionnels de la santé
8 sept	Endoprothèses métalliques	Renseignements d'innocuité endoprothèses métalliques pour voies respiratoires — Avis aux hôpitaux
8 sept et 31 août	Thioridazine	Renseignements importants d'innocuité — Information aux consommateurs et avis destiné aux professionnels de la santé
7 sept	Oxeze Turbuhaler	Renseignements importants d'innocuité — AstraZeneca Canada Inc. — Avis destiné aux professionnels de la santé
7 sept	Foradil	Renseignements importants d'innocuité — Novartis Pharma Canada Inc. — Avis destiné aux professionnels de la santé
7 sept	Serevent	Renseignements importants d'innocuité — GlaxoSmithKline Inc. — Avis destiné aux professionnels de la santé
31 août	Adderall XR	Renseignements d'innocuité et rapport du comité sur le nouveau médicament Adderall XR — Shire BioChem Inc. — Avis destiné aux professionnels de la santé
26 août	Iressa 250 mg comprimés	Renseignements importants d'innocuité — AstraZeneca Canada Inc. — Information aux consommateurs et avis destiné aux professionnels de la santé
24 août	Adderall XR	Santé Canada permet de remettre Adderall XR sur le marché canadien — Information aux consommateurs

Inscrivez-vous à la liste *MedEffet* de Santé Canada pour recevoir gratuitement par courriel le Bulletin et les Avis au sujet des produits de santé. *Rendez-vous à www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/subscribe-abonnement/index_f.html.*

Avis électronique MedEffet

L'avis électronique MedEffet est le nouveau nom qui remplace la liste de distribution électronique Info_Prod_Santé de Santé Canada. Les abonnés continueront à recevoir des avis concernant les derniers renseignements en matière d'innocuité des produits de santé au même titre que le *Bulletin canadien des effets indésirables*. Le contenu des avis électroniques demeurera donc le même et fera désormais partie de MedEffet, un nouveau site web de Santé Canada conçu pour la diffusion de l'information et la déclaration des effets indésirables. MedEffet est disponible à : **www.santecanada.gc.ca/medeffet**

Bulletin canadien des effets indésirables

Direction des produits de santé commercialisés
Localisateur 0701B
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Téléphone 613 954-6522
Télécopieur 613 952-7738

Déclaration sans frais pour professionnels de la santé et consommateurs :
Téléphone 866 234-2345
Télécopieur 866 678-6789

Équipe de rédaction
Ann Sztuke-Fournier, BPharm (Rédactrice en chef)
Ilhemme Djelouah, BScPhm, DIS, AFSA, Biologie Médicale (Université de Paris V)
Gilbert Roy, BPharm
Michel Gagné, BScPht
Sally Pepper, BScPhm
Christianne Scott, BPharm, MBA

Remerciements
Comité consultatif d'experts sur la pharmacovigilance, Centres régionaux des EI et personnel de Santé Canada.

Des suggestions?
Vos commentaires sont importants pour nous. Dites-nous ce que vous pensez en communiquant avec nous à l'adresse mhpd_dpsc@hc-sc.gc.ca

Droit d'auteur
© Sa Majesté la Reine du Chef du Canada, 2006. Cette publication peut être reproduite sans autorisation à condition d'en indiquer la source en entier. Il est interdit de l'utiliser à des fins publicitaires. Santé Canada n'accepte pas la responsabilité de l'exactitude ou de l'authenticité des renseignements fournis dans les notifications.

ISSN 1499-9463, Cat no H42-4/1-16-1F

Also available in English

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet. Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.